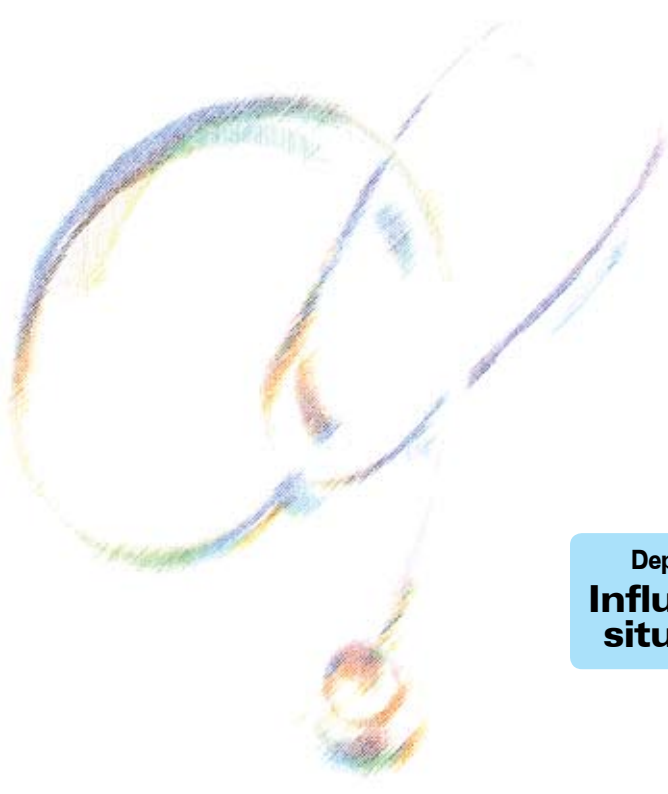


# recomendações

**Atualização de Condutas em Pediatria**

nº **52**

Departamentos Científicos da SPSP,  
gestão 2010-2012.



Departamento de  
Alergia e Imunologia

**Angioedema  
hereditário:  
doença pouco  
reconhecida**

Departamento de Infectologia

**Influenza A(H1N1):  
situação e manejo**



**Sociedade de Pediatria de São Paulo**

Alameda Santos, 211, 5º andar  
01419-000 São Paulo, SP  
(11) 3284-9809

# Influenza A(H1N1): situação e manejo

A situação epidemiológica no mundo e no Brasil caracteriza-se por uma pandemia com predomínio de casos com manifestações clínicas leves e de baixa letalidade.

A partir de 29 de novembro de 2009, a Organização Mundial da Saúde (OMS) passou a divulgar apenas os casos de SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave) e óbitos confirmados de influenza A(H1N1), uma vez que a avaliação real da pandemia ficou subestimada devido à maioria dos casos da doença apresentar-se de forma leve e moderada. Até fevereiro de 2010, cerca de 213 países notificaram casos confirmados de influenza pandêmica A(H1N1), incluindo 16.455 óbitos.

No Brasil foram confirmados 30.055 casos de SRAG por algum vírus influenza, sendo que a proporção de influenza pandêmica é de 93% (27.850/30.055) e de influenza sazonal é de 7% (2.205/30.055). Entre os 27.850 casos de SRAG

confirmados de influenza pandêmica, 1.632 (5,8%) evoluíram para óbito. Cabe destacar que esse percentual se situa dentro da faixa de letalidade (2 – 9%) para casos hospitalizados divulgada pela OMS.

No Estado de São Paulo foram notificados 19.969 casos suspeitos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), sendo 6.278 (31,43%) confirmados com detecção de vírus influenza A(H1N1) pandêmico e 728 (4%) com vírus influenza sazonal. Convém ressaltar que a maioria dos casos ficou concentrada na Grande São Paulo, notadamente no município de São Paulo. Nessa casuística, observou-se maior incidência de influenza pandêmica A(H1N1) nas faixas etárias de menores de dois anos e 20 - 29 anos e não na população maior de 60 anos, como é possível observar na influenza sazonal (Gráfico 1). Vale assinalar que as maiores taxas de mortalidade entre os confirmados

### Autoras:

Helena Keico Sato e Heloisa Helena de Souza Marques

### DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA

Gestão 2010-2012

### Presidente:

Helena Keico Sato

### Vice-Presidente:

Silvia Regina Marques

### Secretário:

Marco Aurélio Palazzi Safadi

### Membros:

Aída de Fátima T.B. Gouvêa,  
Caíli Kairalla Farhat, Eduardo Palandri, Eitan N. Berezin, Flavia Jacqueline Almeida, Heloisa Helena de Souza Marques, Irene Walter de Freitas, Lily Yin Weckx, Luiza Helena Falleiros R. Carvalho, Maria Célia Cervi, Otávio Augusto Leite Cintra, Regina Célia de M. Succo, Renato de Ávila Kfourri, Rosely Miller Bossolan, Sandra de O. Campos, Saulo Duarte Passos, Sonia Regina Testa da S.Ramos, Valter Pinho dos Santos.

para influenza A(H1N1) ocorreram em crianças menores de dois anos e nos adultos entre 20 a 39 anos de idade (Gráfico 2).

### Patogênese

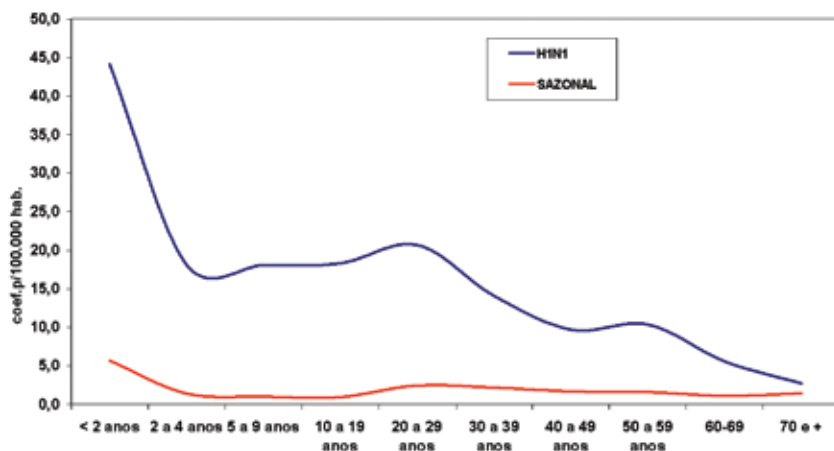
Os vírus A(H1N1) são transmitidos pela inalação de gotículas produzidas durante a tosse e espirros, que infectam as células do epitélio colunar do trato respiratório. O pico de replicação ocorre de um a três dias após a infecção. A replicação continua por seis a oito dias no adulto e pode persistir por **mais de 13 dias** em crianças pequenas.

A partir da infecção, ocorre rapidamente inflamação, edema e necrose das células epiteliais e a disseminação para o restante do trato respiratório até bronquíolos e alvéolos. Na ausência de infecção bacteriana superajuntada, observa-se a recuperação das células epiteliais e da função ciliar em três a cinco dias.

### Manifestações clínicas

O vírus A(H1N1) é um novo subtipo do vírus influenza classificado como A/Califórnia/04/2009, o período de incubação pode

**Gráfico 1 - Coeficientes de incidência de SRAG confirmada A(H1N1) e SAZONAL segundo faixa etária - São Paulo - até 22 de fevereiro de 2010**



variar entre um a sete dias (média de quatro dias) e o período de transmissibilidade em adultos é de um dia antes até cinco a sete dias após o início dos sintomas e, em crianças, um dia antes a aproximadamente 14 dias. A transmissão ocorre por meio de gotículas.

De acordo com as orientações do Ministério da Saúde, define-se como:

→ **Síndrome Gripal (SG):** a pessoa apresenta doença aguda (com duração máxima de cinco dias), apresentando febre (ainda que referida), acompanhada de tosse ou

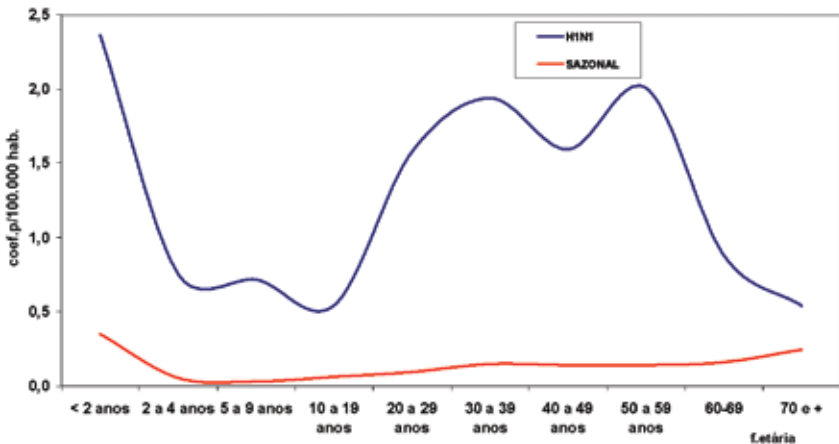
dor de garganta, na ausência de outros diagnósticos.

→ **Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG):** a pessoa tem febre, tosse e dispneia, acompanhada ou não dos seguintes sinais e sintomas:

- aumento da frequência respiratória;
- hipotensão;
- em crianças, além dos itens acima, observar batimentos de asas de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência.

O quadro clínico poderá

**Gráfico 2 - Coeficientes de mortalidade de SRAG confirmada A(H1N1) e SAZONAL segundo faixa etária - São Paulo - até 22 de fevereiro de 2010**



ou não ser acompanhado das seguintes alterações:

- laboratoriais: leucocitose, leucopenia ou neutrofilia;
- RX de tórax: infiltrado intersticial localizado ou difuso ou presença de área de condensação.

Os seguintes casos deverão ser notificados:

- os pacientes com SRAG hospitalizados e óbitos;
- os surtos de síndrome gripal (são definidos como a ocorrência de, pelo menos, três casos em ambientes fechados, com intervalos de até cinco dias entre as datas de início de sintomas).

### Recomendações:

- Recomenda-se fortemente a internação do paciente com SRAG.
- Deve ser coletada amostra de secreção de nasofaríngea até o sétimo dia do início dos sintomas. Reitera-se que as amostras sejam coletadas dentro das normas de biossegurança vigentes.
- Os pacientes com síndrome gripal, mesmo aqueles com quadro leve, devem ser orientados quanto aos sinais e sin-

tomas de agravamento e, em persistindo ou piorando um sinal ou sintoma, nas 24 a 48 horas consecutivas ao exame clínico, o mesmo deverá retornar ao serviço de saúde para reavaliação.

- Os pacientes **imunodeprimidos** (por exemplo: pacientes transplantados, em tratamento com quimioterapia ou radioterapia, com imunodeficiência congênita, HIV+), os pacientes com **doença crônica** (por exemplo: pacientes com pneumopatias, cardiopatias, hepatopatias, doenças renais crônicas, doenças neurológicas, diabéticos, hemoglobinopatias, obesidade grau III\*, Síndrome de Down) e os pacientes com **fatores de risco** (por exemplo: idade inferior a dois anos ou superior a 60 anos e gestantes) devem ser avaliados e permanecer em monitoramento clínico por seu médico, para indicação ou não de tratamento com oseltamivir.

Obs: \*crianças  $\leq 10$  anos:  $IMC \geq 25$ ,  $> 10$  anos e  $< 18$  anos:  $IMC \geq 35$  [ $IMC = \text{peso(kg)}/\text{altura}^2(\text{m})$ ].

### Aspectos laboratoriais

Os agentes etiológicos prioritários para investigação são os vírus influenza e as bactérias responsáveis pelas pneumonias.

→ No momento, a técnica preconizada pela OMS para confirmação laboratorial do vírus influenza pandêmico A(H1N1) é a reação em cadeia de polimerase (RT-PCR).

→ O Ministério da Saúde alerta os profissionais de saúde que as condutas clínicas para os pacientes com SRAG não dependem do resultado laboratorial específico. Esclarece, ainda, que esse exame, mesmo quando indicado, demanda um tempo para realização.

### Tratamento

O oseltamivir está indicado para os pacientes com

**Tabela 1 - Doses do oseltamivir para tratamento**

Idade/peso	Tratamento
< 1 ano	Duração de 5 dias
< 3 meses	12 mg 2x dia
3-5 meses	20 mg 2x dia
6-11 meses	25 mg 2x dia
> 1 ano	
< 15 kg	30 mg 2x dia
15-23 kg	45 mg 2x dia
23-40 kg	60 mg 2x dia
> 40 kg	75 mg 2x dia
adultos	75 mg 2x dia

\* Ver explicação no texto para o RN.

SRAG, cujo início dos sintomas tenha ocorrido no período de 48 horas:

- também está indicado, a **critério médico**, para os pacientes com síndrome gripal com imunossupressão, doença crônica ou com fatores de risco (crianças menores de dois anos de idade);
- apresentação: há soluções com 12 ou 15 mg/ml e comprimidos de 75 mg;
- quanto às doses de oseltamivir a serem administradas, ver Tabela 1;
- para informações referentes aos locais de dispensação do medicamento, consultar o site [www.cve.saude.sp.gov.br](http://www.cve.saude.sp.gov.br).

### Perguntas e respostas

→ **Podemos tratar com oseltamivir mais de uma vez a mesma criança?**

Na busca na literatura não foi possível encontrar informações acerca dessa questão e, portanto, aqui deverá prevalecer a conduta criteriosa do profissional, ou seja, se o paciente é considerado de grupo de risco e apresenta quadro clínico

compatível, a indicação do tratamento estará justificada ao longo do período pandêmico. O fato que os autores chamam a atenção é de que o uso indiscriminado poderá contribuir para o desenvolvimento de resistência. O medicamento é seguro, entretanto, já se descreve possível evento adverso neuropsiquiátrico com uso de doses elevadas de oseltamivir.

→ **Qual a duração do tratamento. Em quais situações pode ser superior a cinco dias? E, nesses casos, a dose é superior?**

Segundo as recomendações do Centers for Disease Control and Prevention, o tratamento está recomendado para pacientes com suspeita ou confirmação da infecção pelo H1N1 2009 com doença grave, complicada ou progressiva e que estejam hospitalizados. A duração é de cinco dias, porém, pacientes com quadro grave, complicado ou doença progressiva requerendo tratamento em unidade de terapia intensiva podem requerer curso mais prolongado (10 dias) e com dose maior (o dobro da dose).

Todavia, não há dados até o momento demonstrando a sua eficácia.

Em estudo recém-publicado realizado com adultos verificou-se a eficácia e farmacocinética do oseltamivir em dose usual ou em dose dupla, sendo que o medicamento foi bem tolerado e sugerem que estudos sejam feitos para que seja avaliada a eficácia da dose maior em pacientes com infecções graves (as recomendações de tratamento do Centers for Disease Control and Prevention podem ser consultadas no seguinte endereço eletrônico: <http://www.cdc.gov/H1N1flu/recommendations.htm#table1>)

### → Uma vez tratado, o isolamento deverá ser por quanto tempo?

Esse é um tema um pouco mais estudado, porém os estudos têm metodologias diferentes e alguns dos resultados são conflitantes. Um fato destacado é de que o tratamento iniciado até 48 horas de doença parece reduzir a duração dos sintomas, como também a excreção viral. Contudo, em estudo recém-publicado em pacientes adultos que rece-

beram oseltamivir, o tempo médio de excreção do H1N1 foi de seis dias e 37% dos pacientes ainda apresentavam excreção viral no sétimo dia e 9%, no décimo dia. Por outro lado, todos os textos enfatizam que as crianças excretam por mais tempo (a maioria dos dados são de artigos avaliando a excreção do vírus da influenza sazonal) entre duas até três semanas, o mesmo é descrito para pessoas com imunodepressão.

Em uma apresentação por Achuyt Bhattarai de dados preliminares de crianças com infecção pelo H1N1, o tempo de excreção foi maior do que o dos adultos, com duração média de seis dias (variação de um a 13 dias) após o início da febre e até três dias após seu término.

Nas recomendações norte-americanas considera-se para os adultos o período de contágio desde um dia antes do início da febre até 24 horas após o término da febre (ou seja, cerca de cinco a sete dias). Para as crianças e imunodeprimidos, a mesma recomendação orienta que esses grupos excretam o vírus por mais tempo. Em algumas instituições, o tem-



po de isolamento durante a internação para crianças foi definido como de 14 dias ou até que não houvesse mais excreção viral (PCR não detectável).

→ Nos pacientes que não apresentam resposta ao oseltamivir, quando for introduzido até 48 horas do início dos sintomas e que estejam em unidade hospitalar, deve-se utilizar o zanamivir, que é administrado pela via inalatória. Está contraindicado para pessoas com pneumopatia crônica devido ao risco de provocar broncoespasmo. Está liberado para as crianças  $\geq 7$

anos de idade na dose de 5 mg 12/12 horas por cinco dias.

### **Recomendações para o recém-nascido (RN)**

Considerando-se a imaturidade da resposta imune, o risco de complicações nesse grupo é muito elevado e o risco de transmissão vertical ainda é desconhecido. Deve-se considerar o RN potencialmente infectado se o início dos sintomas da mãe ocorrer dois dias antes até sete dias após o parto. Os seguintes procedimentos são recomendados para os RNs de mãe com síndrome gripal:

#### **→ RN assintomático e mãe estável**

- Avaliar sinais e sintomas;
- Quarto privativo, precaução padrão e para gotículas (14 dias ou até a alta);
- Considerar afastamento se a mãe apresentar síndrome gripal até: uso de antiviral por pelo menos 48 horas ou mais, cessação da febre e controle da tosse e secreções respiratórias intensas. Após o cumprimento dessas condições, manter o RN em berço comum a um metro de distância da mãe em quarto privativo;
- Mãe deve usar máscara cirúrgica e lavar as mãos antes de amamentar;
- Realizar coleta de secreção respiratória do RN no segundo dia de vida. Sendo negativo, poderá ser retirado do isolamento.

### → RN assintomático e mãe na UTI: manifestações clínicas compatíveis com quadro suspeito ou confirmado

- Avaliar sinais e sintomas;
- Manter o RN em incubadora, com precaução padrão e para gotículas (14 dias ou até a alta);
- Realizar coleta de secreção respiratória do RN no segundo dia de vida, sendo negativo, poderá ser retirado do isolamento.

### → RN sintomático

- Encaminhar o RN para UTI Neonatal;
- Manter o RN em incubadora, isolamento para gotículas e precauções padrão por 14 dias ou até a alta;
- Se for necessária intubação e/ou aspiração das vias aéreas, adotar precauções para aerossóis;
- Iniciar oseltamivir na dose de 3mg/kg de 12/12 horas durante cinco dias com monitoramento da função renal, hepática e sintomas gastrointestinais;
- Realizar coleta de secreção respiratória do RN e, se for negativo, poderá ser retirado do isolamento.

### → Aleitamento materno

- O aleitamento materno não é considerado fonte de infecção do vírus influenza para o RN e deve ser estimulado;
- O uso do oseltamivir pela mãe não contraindica a amamentação;
- Considerar afastamento se a mãe apresentar síndrome gripal até: uso de antiviral por pelo menos 48 horas ou mais, cessação da febre e controle da tosse e secreções respiratórias intensas. Se os sintomas impedirem de amamentar, a mãe deve coletar o leite e outra pessoa oferecerá ao RN;
- A mãe deverá utilizar mascar cirúrgica durante a amamentação até sete dias após o início da febre ou até 24 horas após o término dos sintomas.

#### Referências bibliográficas

Brasil. Protocolo de Manejo Clínico de Síndrome Respiratória Aguda Grave-SRAG. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

Brasil. Protocolo de Notificação e investigação epidemiológica da influenza e monitoramento de indicadores de qualidade. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the advisory committee on Immunization practices (ACIP). MMWR 2009;58(RR-8):1-52.

CDC. Recommendations for use of antiviral medications for the management of influenza in children and adolescent for the 2009-2010 season-Pediatric supplement for health care providers. WWW.cdc.gov/h1n1flu/recommendations\_pediatric\_supplement.htm.Dec 24, 2009.

European Medicines Agency. Tenth pandemic pharmacovigilance weekly update. www.ema.europa.eu, Febr 10, 2010.

European Centre for Disease Prevention and Control . Questions and answers for health professionals on vaccines and vaccination in relation to the 2009 influenza A(H1N1) pandemic. <http://www.ema.europa.eu/influenza/home.htm> and [http://ec.europa.eu/health/communicable\\_diseases/diseases/influenza/h1n1/index.en.htm](http://ec.europa.eu/health/communicable_diseases/diseases/influenza/h1n1/index.en.htm), Dec 8, 2009.